

1930

Erich ~~Heeg~~



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554416_0130

AUS DEM HYGIENE-INSTITUT DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT
ZU MAINZ

Direktor: Professor Dr. H. Kliewe

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BIOLOGISCHE WIRKUNG
VON SCHWEFLIGER SÄURE, ÄTHANOL UND WEIN
AUF DEN BLUTZUCKERSPIEGEL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

ERICH HEEG
aus Mainz

1958



Dekan: Prof. Dr. H. Lossen
Referent: Prof. Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent: Prof. Dr. H. Kliewe

Datum des Diploms **9. Juli 1958**

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Die Regulation des Blutzuckers	2
a) Insulin	2
b) Glukagon	4
c) Adrenalin	5
3. Der Einfluß des Alkohols	8
4. Der Einfluß der schwefligen Säure	9
5. Eigene Versuche	11
a) Methodik	11
b) Ergebnisse	13
6. Diskussion	18
7. Zusammenfassung	19
8. Literaturverzeichnis	20

EINLEITUNG

In den letzten Jahren konnte tierexperimentell verschiedentlich gezeigt werden, daß durch die Verabreichung von Wein bzw. von dessen Bestandteilen Funktion und histologische Struktur endokriner Organe beeinflußt werden. Zu nennen ist die Beeinflussung der Testes (SCHÖLLNER (44)) und der Glandula thyreoidea (SCHAUMKELL (42)) sowie die der Nebennierenrinde (KLEWE & GILLISSEN (24)).

Im Rahmen der zu besprechenden Versuche soll festgestellt werden, ob der Blutzuckerspiegel mit und ohne Belastung durch Wein, Äthanol und schweflige Säure beeinflußt wird.

Von besonderem Interesse ist hierbei die schweflige Säure, da diese ein starkes Reduktionsmittel ist. Nach FERNER (11) und ZIEGLER (54) sollen Reduktionsmittel den Blutzuckerspiegel durch Einwirkung auf die A-Zellen des Pankreas beeinflussen.

DIE REGULATION DES BLUTZUCKERS

Die Konzentration des Blutzuckers wird im Organismus normalerweise innerhalb enger Grenzen konstant gehalten. Ein bestimmter Gehalt des Blutes und der Körpersäfte an Glukose ist für die Funktion aller Organe unentbehrlich, da der Zucker die wichtigste Energiequelle für alle Lebensvorgänge darstellt. Eine Erhöhung oder eine Erniedrigung des Glukosespiegels im Blut führt bei längerem Bestehen zu Störungen im Gesamtstoffwechsel. Daher besitzt der Körper wirksame Regulationsmechanismen, welche die Konstanz einer bestimmten Blutzuckerkonzentration unter allen Umständen garantieren. Diese Regulationsmechanismen sind vorwiegend hormoneller Natur. Dem vegetativen Nervensystem wird überdies ein gewisser Einfluß auf die hormonelle Blutzuckerregulation zugeschrieben.

Mehreren Stoffen, die den Blutzucker erhöhen, steht Insulin als einzige blutzuckersenkende Substanz entgegen. Es wird im Inselsystem des Pankreas in den B-Zellen gebildet. In den Granula dieser Zellen ist eine Stapelform des Hormons selbst oder eine sehr nahe Vorstufe des Insulins zu erblicken (v. HOLT (18)). Bei Erhöhung der Glukosekonzentration des die Inseln durchströmenden Blutes erfolgt eine rasche Abgabe des Wirkstoffes an das Blut mit resultierender Blutzuckersenkung. Insulin stellt chemisch ein Proteohormon dar, das aus 51 Aminosäuren zusammengesetzt ist, die ihrerseits in zwei Ketten angeordnet sind. Diese Ketten sind untereinander dadurch verbunden, daß die Cysteinreste zwischen den Ketten eine Disulfidbrücke bilden. Auf diese Weise werden die beiden Peptidketten zum Insulinmolekül. Die Aufklärung der Insulinkonstitution verdanken wir hauptsächlich den Arbeiten von SANGER & Mitarbeitern (37, 38) und von RYLE, SANGER, SMITH & KITAI (36).

Die Disulfidbrücke ist für die Funktion des Insulins von fundamentaler Bedeutung. Viele reduzierende Substanzen, welche die Disulfidkonfiguration zerstören, indem sie SH-Gruppen bilden, inaktivieren Insulin (HCUSSAY (19)). Der Verlust der Aktivität ist irreversibel. Es ist nicht gelungen, die beiden Peptidketten wieder in der ursprünglichen Anordnung zusammenzulagern.

Die Rolle des Zinks im Insulinmolekül ist heute noch weitgehend unklar. Feststeht, bis jetzt, daß in vitro bei einem Überschuß von Zink im Lösungsmittel und beim Fehlen anderer Komplexbildner das Insulin als Zinkkomplex bei pH-Werten größer als 6 vollständig ausgefällt wird. Durch stärkere Komplexbildner kann das Zink dem Insulin wieder entzogen werden, wodurch Insulin wieder löslich wird. Ein Rest von 0,5%, der einem Atom Zink pro Insulinmolekül

entspricht und infolge festerer Bindung dem Insulin nicht entrissen werden kann, hat keinen Einfluß auf das chemische und physikalische Verhalten des Insulins (MASKE (28)). Auf Grund der Befunde von WEITZEL (52) über den Zinkgehalt der LANGERHANSschen Inseln übertrug MASKE (28) die eben beschriebenen Vorgänge auf die Verhältnisse in vivo und baute darauf eine Theorie bezüglich der Insulinausschüttung aus den B-Zellen durch den erhöhten Gehalt des Blutes an Glukose auf. Danach sollen durch das erhöhte Angebot an Glukose vermehrt Stoffwechselprodukte aus dem Zitronensäurezyklus anfallen, da die Verbrennung der Glukose in den B-Zellen entsprechend dem vermehrt anfallenden Substrat gesteigert ist. Diese Stoffwechselprodukte haben eine größere Affinität zum Zink als das Insulinmolekül. Daher entreißen sie dem unlöslichen Zink-Insulin-Komplex das Metall. Die Glukose selbst ist dazu nicht in der Lage. Nachdem Insulin das überschüssige Zink verloren hat (bis auf 0,5%), wird es wieder löslich und kann von den B-Zellen an das Blut abgegeben werden. Daraufhin erfolgt eine Blutzuckersenkung.

Die Wirkungen, die das Insulin im Organismus ausübt, sind ausreichend bekannt und mehrfach untersucht. Jedoch ist die Diskussion über den Wirkungsmechanismus noch nicht zum Stillstand gekommen. Unter Insulin kommt es zu einer Blutzuckersenkung, zu vermehrter Glykogenbildung, zu einer vermehrten Oxydation von Glukose und weiterhin zu einer Förderung der Neutralfett- und Proteinsynthese. Außerdem wird der "Turnover" der energiereichen Phosphate gefördert, ebenso wie die Verwertung von anorganischem Phosphat und die Bildung von Hexosephosphaten.

WEIL-MALHERBE (49) kommt auf Grund eingehender Literaturstudien zu folgender Erklärung des Insulinmechanismus. Um eine komplette Sättigung der intrazellulären Hexokinase zu erhalten, ist ein bestimmter Konzentrationsgradient notwendig, der in der Gegenwart von Insulin wesentlich niedriger ist als in seiner Abwesenheit. Das weist auf einen Effekt des Insulins auf Transportmechanismen über eine Membranbarriere hin. Insulin geht dabei mit dem Gewebe eine schwer dissoziierbare Verbindung ein. Daraus folgt, daß Insulin die Hexokinasereaktion, welche die Glukoserverwertung überhaupt erst ermöglicht, durch den einfachsten möglichen Mechanismus beschleunigt, nämlich durch Erhöhung des Sättigungsgrades des Enzyms mit seinem Substrat.

Bisher wurden lediglich die humoralen Faktoren berücksichtigt, die eine Insulinausschüttung hervorrufen können. Hauptsächlich durch die Arbeiten von FERNER (11) wurde nachgewiesen, daß die B-Zellen dem Einfluß des Parasympathikus unterliegen. Bei einem erhöhten Parasympathikotonus käme es auf dem Weg über eine vermehrte Insulinausschüttung durch nervale Stimulierung

der B-Zellen zu einer Blutzuckersenkung, was sich sinnvoll in das bekannte Schema der vegetativen Regulationen einordnen läßt. Es ist jedoch nicht möglich, im Tierversuch durch Parasympathikomimetika eine Blutzuckersenkung zu erreichen. Es tritt im Gegenteil sogar eine Hyperglykämie nach Injektion von Acetylcholin in einer Dosis von 100 - 500 $\mu\text{g/kg}$ i. v. beim Kaninchen auf. Nach van den HEUVEL (16) wird diese Blutzuckersteigerung durch eine Stimulierung von Synapsen im Nebennierenmark selbst hervorgerufen und dadurch eine Adrenalinausschüttung bewirkt.

Im Gegensatz zur Blutzuckersenkung, zu der allein Insulin in der Lage ist, wird eine Erhöhung des Glukosespiegels im Blut durch mehrere Substanzen bewirkt. Die wichtigsten sind Adrenalin, bestimmte Hormone der Nebennierenrinde, das somatotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens und Glukagon. Letzteres wird in den A-Zellen des Inselsystems gebildet, also in unmittelbarer Nachbarschaft des Insulins (THOROGOOD & ZIMMERMANN (47), FERNER (11)). Zunächst bestanden weitgehende Zweifel daran, ob Glukagon ein vom Insulin verschiedenes, vom Pankreas gebildetes Hormon sei. Nach der Reindarstellung des Glukagons durch STAUB, SINN & BEHRENS (45) sowie der Strukturanalyse durch FROMER, STAUB, SINN & BEHRENS (4) dürften diese Zweifel gegenstandslos geworden sein.

Weitgehend unklar ist jedoch noch der Wirkungsmechanismus dieser Substanz. Nach SUTHERLAND & CORI (41) erhöht Glukagon die Menge der aktiven Leberphosphorylase, welche ihrerseits die Geschwindigkeit der Umwandlung von Leberglykogen in Glukose begrenzt. In neueren Untersuchungen zeigten RALL, SUTHERLAND & WOSILAIT (32), daß die Menge der aktiven Phosphorylase in den Leberzellen sich aus einem Gleichgewicht zwischen zwei gegensinnigen Reaktionen ergibt. Einerseits wird die Phosphorylase durch eine spezifische Phosphatase inaktiviert, andererseits reaktiviert ein Phosphokinasesystem die aus der vorhergehenden Reaktion entstandene entphosphorylierte Phosphorylase. Nach bisher vorliegenden experimentellen Befunden soll Glukagon einen Teil des Phosphokinasesystems anregen und so die Resynthese der aktiven Leberphosphorylase beschleunigen, wodurch die wirksame Konzentration dieses Fermentes erhöht wird.

Bezüglich der biologischen Bedeutung von Glukagon steht die Theorie BÜRGERs (5), daß Glukagon in der Leber den Zucker freimacht, der in der Peripherie unter dem Einfluß von Insulin verbraucht wird, was letztlich einer synergistischen Wirkung beider Hormone entspricht, der Ansicht eines Antagonismus zwischen beiden Substanzen entgegen, die hauptsächlich von FERNER (11) & GAEDE (12) vertreten wird. Nach diesen beiden Autoren stellt Glukagon

den eigentlichen Antagonisten des Insulins dar, während Adrenalin nur bei besonderen Belastungen, zum Beispiel bei der CANNONschen Notfallsfunktion, wirken soll. Welcher der beiden Theorien der Vorzug zu geben ist, kann bis jetzt noch nicht entschieden werden. Die Ansicht ZIEGLERS (54), daß bei der Feinregulierung des Blutzuckerspiegels unter physiologischen Bedingungen allein der Antagonismus Glukagon-Insulin ausreichend ist, während bei stärkeren Belastungen Adrenalin als Gegenspieler des B-Zellen-Hormons auftritt, dürfte eine gute Verbindung beider Theorien darstellen. Darauf wird weiter unten bei der Besprechung des Zusammenwirkens der einzelnen Faktoren, welche in die Regulation des Blutzuckerspiegels eingreifen, noch näher eingegangen werden.

Nach den Untersuchungen von FERNER (11) werden die A-Zellen von einem Geflecht sympathischer Nerven umschlungen, woraus man schließen kann, daß bei einer Erregung des Sympathikus eine Glukagonausschüttung bewirkt werden kann.

Neuere Beobachtungen zeigen, daß Glukagon beim Gesunden die Verwertung der Glukose im peripheren Gewebe nicht hemmt. Von anderen Autoren (EL-RICK, HLAD & WITTEN (10)) konnte sogar gezeigt werden, daß dieses Hormon die periphere Glukoseausnutzung signifikant erhöht. Weiterhin zeigte sich, daß eine Kombination von Glukagon und Insulin eine stärkere Erhöhung der peripheren Glukoseverwertung hervorruft als jedes der beiden Hormone für sich allein. Diese Befunde sprechen wieder für eine synergistische Wirkung beider Inkrete.

Vor der Glukagon-Aera wurde das Adrenalin als spezieller Gegenspieler des Insulins angesehen. Das Hormon des Nebennierenmarks verursacht eine Hyperglykämie durch Beschleunigung des Glykogenabbaus und Hemmung der Glykogensynthese. Außerdem wird die Stimulierung der Glykogensynthese durch Insulin von Adrenalin gehemmt. Nor-Adrenalin hat eine wesentlich geringere Wirkung auf den Blutzuckerspiegel als Adrenalin, nämlich nur etwa den sechsten Teil. Der Wirkungsmechanismus dieses Hormons besteht wie beim Glukagon in einer Beschleunigung der Phosphorylasereaktion (SUTHERLAND & CORI (41)). Diese Wirkung des Adrenalins auf das Phosphorylasesystem wurde hauptsächlich am Muskel beobachtet (WEIL-MALHERBE (49)), während das Glukagon speziell die Leberphosphorylase beeinflusst. Leber- und Muskelphosphorylase sind nicht identisch; während die Muskelphosphorylase durch Adenylsäure aus ihrer inaktiven Form in die aktive umgewandelt werden kann, ist dieser Effekt bei der Leberphosphorylase nicht möglich.

Adrenalin hemmt weiterhin die Glukoseverwertung im extrahepatischen Ge-

webe (CORI (7)). Da durch die gesteigerte Glykogenolyse vermehrt Glukose-6-Phosphat anfällt, welches seinerseits in starkem Maße die Hexokinase hemmt, die für die Umwandlung von Glukose in Glukose-6-Phosphat erforderlich ist, wird hierdurch die Umsetzung der Glukose gehemmt. Es ist eine gut gesicherte Tatsache, daß infolge des durch Insulin gesenkten Blutzuckerspiegels eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark hervorgerufen wird (DUNÉR (8)). Nach WEIL-MALHERBE & BCNE (50, 51) besteht noch eine zweite Möglichkeit: da durch die Reaktivierung der Phosphorylase vermehrt Adrenalin verbraucht wird, sinkt der Adrenalinspiegel im Blut ab und könnte so, ohne Umweg über den Blutzucker, direkt das Nebennierenmark zur Hormonausschüttung anreizen.

Neben den eben besprochenen Hormonen Glukagon und Adrenalin greifen noch andere Hormone gegensinnig zum Insulin in den Zuckerstoffwechsel ein. Es sind dies die Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde. Diese beiden Organe stehen insofern in direkter Verbindung, als das ACTH auf dem Umweg über die Nebennierenrinde, und zwar durch Stimulierung der Ausschüttung von Glukocorticoiden, seine Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel entfaltet. Das zweite Hypophysenhormon, dessen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel näher untersucht ist, das somatotrope Hormon, entfaltet seine Wirkung direkt, d. h. ohne Zwischenschaltung einer weiteren inkretorischen Drüse.

Die Wirkung der Hypophyse auf den Kohlehydratstoffwechsel wurde zuerst von HOUSSAY (19) gesehen, der zusammen mit BIASOTTI (20) zeigte, daß beim Hund ein durch Pankreatektomie erzeugter Diabetes durch gleichzeitige Hypophysektomie wieder aufgehoben wurde. Denselben Effekt erzielt man durch Entfernung der Nebennieren. HOUSSAY (19) konnte weiterhin zeigen, daß auch nach Entfernung der Nebennieren durch Injektion von Hypophysenextrakten bei verschiedenen Tierarten ein Diabetes erzeugt werden konnte, was auf die Existenz eines nicht über die Nebennierenrinde wirkenden Hypophysenhormons hinweist. Außerdem beeinflussen Hypophysen- und NNR-Hormone das Muskel- und Leberglykogen in verschiedener Weise.

Die Injektion von NNR-Extrakten oder von bestimmten reinen Corticosteroiden ruft beim normalen Tier und beim Menschen eine Hyperglykämie und Glukosurie hervor. Die Wirkung dieser Hormone, die nur durch 11-oxy-corticosteroide verursacht wird, erklärt man sich durch eine vermehrte Glukoneogenese aus Nicht-Kohlehydraten, besonders Proteinen. Bei Anwesenheit von Insulin wird durch diesen Prozeß die Glykogenkonzentration der Leber gesteigert. Ob darüber hinaus durch die Glukocorticoide die Glukoseverwertung direkt gehemmt wird, ist noch nicht hinreichend gesichert.

Das somatotrope Hormon soll die Oxydation der Glukose im peripheren Gewebe hemmen. Weiterhin soll der glykogenbildende Effekt von Insulin verhindert werden (WEIL-MALHERBE (49)). Beim nebennierenlosen Tier beseitigt es die Insulinüberempfindlichkeit.

Das Zusammenspiel von Hypophyse und Nebennierenrinde besteht also darin, unabhängig von der äußeren Zufuhr dem Körper einen genügend hohen Kohlehydratbestand zu sichern. Dies wird einmal erreicht durch Förderung der Neubildung von Glukose, besonders aus Eiweißen durch die Rindenhormone, zum anderen durch Hemmung der Glukoseoxydation durch STH- und NNR-Hormone. Das blutzuckersteigernde Prinzip des Wachstumshormons besteht nach Untersuchungen von SIREK und Mitarbeitern (40) nicht in einer Freisetzung von Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas.

Nachdem oben der Einfluß verschiedener Stoffe auf den Kohlehydratstoffwechsel besprochen wurde, soll noch ganz kurz der Weg der Glukose im intermediären Stoffwechsel gestreift werden. Die wichtigste Reaktion ist die Verbindung von Glukose mit Phosphorsäure zu Glukose-6-Phosphat unter dem Einfluß von Hexokinase. Ohne diese Reaktion ist eine weitere Verwertung der Glukose unmöglich. Vom Glukose-6-Phosphat aus kann einmal über Glukose-1-Phosphat Glykogen aufgebaut werden, oder über Fruktose-6-Phosphat, weitere Phosphorylierung, der Abbau auf dem Weg der Glykolyse zu Brenztraubensäure erfolgen. Diese wird durch oxydative Dekarboxylierung als aktivierte Essigsäure an das Coenzym A angelagert. Dieses Acetylcoenzym A hat eine Schlüsselstellung im Stoffwechsel insofern, als sich bei ihm die Abbauege von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten kreuzen. Auch die Umwandlung dieser Stoffe ineinander läuft über die aktivierte Essigsäure. Der weitere Abbau erfolgt in oxydativer Form im Zitronensäurezyklus zu CO_2 und H_2O .

Die oben beschriebenen Einzelreaktionen bewirken in ihrer Gesamtheit die Konstanterhaltung eines bestimmten Blutzuckerspiegels, der beim Menschen 100 mg% beträgt. Der wirksame Faktor für die Regulierung des Blutzuckerspiegels ist der Gehalt des Blutes an Glukose selbst (LANG (27)). Unter normalen Umständen findet ein gewisser stetiger Verbrauch an Glukose im extrahepatischen Gewebe, besonders in der Skelettmuskulatur statt. Dieser Verbrauch wird aus der im Blut vorhandenen Glukose gedeckt. Dadurch sinkt der Blutzuckerspiegel, was zunächst eine Abgabe von Glukagon an das Blut zur Folge haben müßte. Dieses gelangt durch die Pfortader direkt in die Leber, wo es eine vermehrte Glykogenolyse veranlaßt, welche den Blutzuckergehalt wieder anhebt.

Nach einer Mahlzeit, die dem Körper einen gewissen Prozentsatz von Kohlehydraten zuführt, die aus dem Darm resorbiert werden, steigt der Kohlehydrat-

gehalt des Blutes an. Dadurch wird aus den B-Zellen Insulin freigesetzt, welches die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Muskelzelle beschleunigt. Dort wird es je nach dem Bedarf der Muskelzelle entweder in Form von Glykogen gespeichert oder abgebaut. Das setzt voraus, daß ein gewisser Anteil der Glukose ohne den Umweg über das Leberglykogen dieses Organ passiert. Der vom Insulin gesteuerte Aufbau des Leberglykogens findet zeitlich später, meist nach ca. 24 Stunden statt (von HOLT (18)).

Benötigt der Körper unter dem Einfluß einer größeren Belastung mehr Glukose, so sinkt der Blutzuckerspiegel zunächst ab, wodurch eine Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark über sympathische Nervenbahnen bewirkt wird. Das Adrenalin mobilisiert zunächst die Glykogenvorräte des Muskels und hemmt gleichzeitig den Glukoseabbau. Dadurch entsteht eine Hyperglykämie, welche ihrerseits eine Insulinausschüttung hervorruft. Gleichzeitig wird Glukagon sezerniert. Diese beiden Hormone beschleunigen den Eintritt der Glukose in die Muskelzelle (Insulin) und fördern den Glukoseabbau (Insulin und Glukagon), wobei sie sich in ihrer Wirkung potenzieren (ANDERSON (1)). Sind die Glykogenvorräte der Leber erschöpft, so setzt die Glukoneogenese aus anderen Stoffen, besonders aus Eiweiß, unter dem Einfluß von Glukokortikoiden der Nebennierenrinde ein. Die Ausschüttung dieser Hormone wird durch das ACTH veranlaßt.

EINFLUSS VON ÄTHYLALKOHOL AUF DEN BLUTZUCKER

Geringe Mengen von Alkohol finden sich normalerweise immer im Organismus. Es ist außerdem wahrscheinlich, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen Kohlehydrat- und Alkoholstoffwechsel besteht (JACOBSEN (22)). Der Umsatz des Alkohols findet hauptsächlich in der Leber statt, es ist jedoch sehr zweifelhaft, ob er durch dieselben Enzymsysteme beeinflußt und durch dieselben Hormone gesteuert wird wie der Kohlehydratstoffwechsel. Der Abbau des Äthanolis geht über Acetaldehyd zur Essigsäure, wo er in den allgemeinen Körperstoffwechsel einmündet.

Über die Beziehungen des Alkohols zum Kohlehydratstoffwechsel bestehen zahlreiche, zum Teil widersprechende Angaben. Nach KOCHMANN (25) scheinen Untersuchungen am Menschen zu ergeben, daß Gaben von 0,3 und 0,4 g Äthylalkohol pro kg Körpergewicht eine Senkung des Blutzuckers hervorrufen, 0,5 bis 0,75 g pro kg aber eine Steigerung. Umgerechnet auf einen 60 kg schweren Menschen würde das etwa 300 bzw. 465 ccm eines 10 volumprozentigen Weines entsprechen. Systematische Untersuchungen am Tier schei-

nen damals nicht angestellt worden zu sein. HUNT (21) berichtete, daß beim Diabetiker Alkohol in "gebräuchlichen Dosen" sowohl die Glukosurie als auch die Ketonämie vermindern solle. Große Mengen hätten den umgekehrten Effekt. Eine "medizinische" Dosis Alkohol (Brandy) könne den Nüchternblutzucker eines Diabetikers senken. Nach JOSLIN & Mitarbeitern (23) soll Alkohol bei keiner Krankheit nützlicher und gerechtfertigter sein als beim Diabetiker. REICH (33) gibt an, daß der Blutzuckerspiegel durch Alkoholgaben nicht beeinflußt werde. Von NOORDEN (31) berichtet, daß schwere alkoholische Exzesse eine Disposition zur Glukosurie schaffen sollen.

Neuerdings berichtet SEIFERT (39), daß die Blutzuckerkurven bei unter Alkohol stehenden Kaninchen nach Adrenalininjektion weniger ansteigen als bei den Kontrolltieren. Dasselbe fand auch GREMELS (14) beim Menschen. Nach Verabfolgung kleiner Alkoholmengen tritt bei Gesunden eine kurzdauernde leichte Blutzuckersenkung auf, die auch im Tierversuch zu beobachten ist. Gleichzeitige Zufuhr von 50 g Glukose und Alkohol verändert die Blutzuckerkurve nicht, während bei alleiniger Zufuhr von Glukose der Blutzucker ansteigt.

Nach Insulingaben fand SCHICKLING nach SEIFERT (39) ein schnelles Absinken des Blutalkohols. Auf die Sekretion des Insulins sowie auf die Sensibilität des Organismus gegenüber Insulin soll Alkohol keinen Einfluß haben. JACOBSEN (22) berichtet, daß der Einfluß des Insulins auf den Alkoholmetabolismus des normalen Organismus keine einheitlichen Ergebnisse zeige. Nach demselben Verfasser ist auch der Einfluß des Alkohols auf den Blutzucker sowie auf die Bildung bzw. Mobilisation von Glykogen in Leber und Muskel noch nicht genügend untersucht, um irgendeine Erklärung über den Effekt abgeben zu können.

Wird der Alkohol in Form von Wein verabfolgt, so ist zu beachten, daß die Anwesenheit von vergärbaren Zuckern, welche noch im Wein vorhanden sind, die gleiche Wirkung auf den Blutzuckerspiegel haben wie die Gabe von äquivalentem Zucker alleine.

EINFLUSS VON SCHWEFLIGER SÄURE AUF DEN BLUTZUCKER

Die Beziehungen des Schwefels zum Zuckerstoffwechsel bildeten schon in früheren Jahren einen Gegenstand ausführlicher Untersuchungen (BÜRGI (6), HEUBNER (15), GORDONOFF (13)). Letzterer stellte zusammen mit WÜTHRICH fest, daß der Schwefel bei jeder Verabreichungsart hypoglykämisch wirkt (53). Allerdings muß das Präparat mindestens zwei Tage verabfolgt werden. Weiterhin war bekannt, daß Schwefel bei Berührung mit organischem Gewebe (Darm-

schleimhaut) in H_2S übergeführt wird und nur als solches resorbiert werden kann (HEUBNER (15)). Fernerhin war ihm bekannt, daß Insulin durch "labile S-haltige Gruppen" charakterisiert ist. Auch die Bedeutung der SH-Gruppe für Redoxvorgänge im Stoffwechsel wurde von HEUBNER (15) bereits vermerkt. Außerdem wies er darauf hin, daß anorganischer Sulfidschwefel nicht in Eiweiß eingebaut werden könne. Diese Ansicht hat sich zum Teil bis heute erhalten.

Erst in neuerer Zeit wurde mit Hilfe der Isotopen-Technik nachgewiesen, daß von zugeführtem, mit radioaktivem Schwefel markiertem Natriumsulfat nur 47% wieder ausgeschieden wurden (BORSOOK, KEIGHLEY, YOST & McMILLAN (3)). Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, daß das zugeführte Sulfat mit dem im Gewebe befindlichen einen Austausch begeht, so daß seine Ausscheidung entsprechend verzögert wird. Mit Hilfe der Isotopen-Technik läßt sich weiterhin beweisen, daß anorganischer Schwefel zu Eiweißschwefel werden kann. Die neueren Ansichten gehen dahin, daß Schwefel nur in zweiwertiger Form, also als H_2S bzw. als polymerisiertes H_2S (Polysulfid) in den Körper gelangen kann. Dieses ist sowohl vom Darm als auch von der Haut aus leicht resorbierbar. Vier- und sechswertiger Schwefel, z. B. Sulfit oder SO_2 , wird im Dickdarm, hauptsächlich durch Bakterien, zu H_2S reduziert (KÜHNNAU (26)). Dieser Befund ist im Hinblick auf die folgenden Untersuchungen bemerkenswert, da der Schwefel im Wein hauptsächlich in Form von schwefliger Säure bzw. deren Salzen vorhanden ist. Die Menge an Sulfaten ist demgegenüber äußerst gering. Der größte Teil der schwefligen Säure verbindet sich mit dem Acetaldehyd des Weines zu aldehydschwefliger Säure (VOGT (48)). Diese soll nach EICHHOLZ (9) die schädlichen Eigenschaften der schwefligen Säure größtenteils verloren haben. Nach VOGT jedoch wird die aldehydschweflige Säure durch Laugen leicht aufgespalten. Da im Dünndarm ein alkalisches Milieu herrscht, kann man sich vorstellen, daß dort wieder schweflige Säure abgespalten wird. Diese wird im Dickdarm zu H_2S reduziert und auf diese Weise resorbiert.

Im Organismus kann H_2S nun in schwefelhaltige Aminosäuren sowie in die sogenannten Mercaptoenzyme eingebaut werden (KÜHNNAU (26)). Diese sind in großer Zahl am intermediären Kohlehydratstoffwechsel beteiligt. Dadurch ergibt sich die Beziehung des Schwefels zum Zuckerabbau. Weiterhin kann man sich eine direkte Einwirkung von H_2S , das stark reduzierend wirkt, auf das Insulinmolekül, das nur in oxydierter Form wirksam ist, vorstellen. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer direkten Einwirkung auf die stark ascorbinsäurehaltigen A-Zellen des Pankreas (ZIEGLER (54)).

EIGENE VERSUCHE

Bei den folgenden Versuchen wurde der Einfluß von Wein, Äthanol und schwefliger Säure auf den Blutzuckerspiegel untersucht. Die Experimente wurden sowohl bei nicht vorbehandelten Tieren als auch nach Belastung mit Suprarenin, Glukose und Insulin vorgenommen. Als Versuchstiere dienten männliche Kaninchen im Gewicht von 2 500 bis 3 000 g, die seit dem Vorabend nüchtern waren.

Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von CRECELIUS-SEIFERT durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach Applikation der zu testenden Substanzen. Außerdem wurde in jedem Falle der Leerwert bestimmt. Die Methode von CRECELIUS-SEIFERT wurde deshalb verwandt, weil sie eine schnelle fortlaufende Bestimmung des Blutzuckergehaltes unter dem Versuch erlaubt. Die Bestimmung der Leerwerte ergab eine sehr geringe Streuung, $s_{\bar{x}} = \pm 1,8\%$ ($s_{\bar{x}}$ = die Standardabweichung des Mittelwertes). Daraus ist zu entnehmen, daß die benutzte Blutzuckerbestimmungsmethode, durchgeführt unter streng identischen Bedingungen und von derselben Person, eine Abweichung ergibt, die für die vorgesehenen Versuche tragbar erscheint. Darauf hat auch schon ROSEGGER (34) hingewiesen.

Da mit diesem mittleren Kontrollwert Versuchswerte verglichen werden sollen, die bei Verwendung von nur wenigen Tieren erhoben wurden, soll als Normbereich $3 s = \pm 40,5\%$ gewählt werden. Danach werden für die Deutung der Ergebnisse nur Abweichungen vom mittleren Normalwert von über $\pm 40,5\%$ herangezogen. Kleinere Abweichungen können daher nicht beurteilt werden, obwohl sie unter Umständen bei entsprechend großer Versuchszahl signifikant sein könnten.

In den nachfolgenden Aufzeichnungen sind die prozentualen Abweichungen der Blutzuckerwerte vom Mittelwert der Leerversuche angegeben. "N" bedeutet, daß der gefundene Meßwert in die Streubreite fällt und deswegen nicht gewertet wird.

Methodik

Es wurden zwei verschiedene Weinsorten verwandt, die sich besonders in ihrem Gehalt an schwefliger Säure unterschieden (I und II).

	I	II
pH	3,6	3,5
rH	19,08 (92 mV)	18,8 (90 mV)
Sulfat	0,9 g/l	0,5 g/l
freie schweflige Säure	27 mg/l	5 mg/l
gesamtschweflige Säure	104 mg/l	13 mg/l
Alkohol	11,75 Vol %	11,8 Vol %
Zucker	0,1 %	0,1 %

Die Bestimmung der schwefligen Säure erfolgte nach VOGT (48) durch Titration mit n/50 Jodlösung. Der Alkoholgehalt wurde im Chem. Untersuchungsamt Mainz bestimmt.

Die im Versuch verwandte schweflige Säure wurde hergestellt durch Auflösung von Kaliumpyrosulfit ($K_2S_2O_5$) in aqua dest. Der Gehalt der Lösung an SO_2 wurde vor jedem Versuch durch Titration bestimmt. Die schweflige Säure wurde in Konzentrationen von 100 mg/l, 300 mg/l und 600 mg/l angewandt.

Da nach einem noch geltenden preußischen Ministerialerlaß vom 30. 8. 1912 die Menge an "freier" und "gesamter" schwefliger Säure nicht mehr als 50 bzw. 200 mg im Liter Wein betragen darf, liegen diese Werte also bedeutend höher als die im Wein zu erwartenden Konzentrationen.

Bei Einbringen vom Kaliumpyrosulfitlösung in Wein zersetzt sich die Verbindung unter Freiwerden von Schwefeldioxyd in folgender Weise (VOGT (48)):



Äthylalkohol wurde als 124ige wässrige Lösung in einer Menge von 40 ml pro Tier mittels Magensonde verabfolgt.

Glukose wurde in einer wässrigen Lösung, die 3 g Traubenzucker pro 40 ml enthielt, mittels Magensonde verabfolgt.

Die Applikation von Wein und schwefliger Säure erfolgte auf dieselbe Weise. Die angegebenen Konzentrationen wurden jeweils in 40 ml Flüssigkeit verabfolgt.

Insulin (Insulin "HOECHST" = 40 IE/ml) wurde mit Aqua dest. verdünnt in

einer Dosis von 1,6 IE (0,2 ml) pro Tier subcutan unter die Rückenhaut injiziert.

Suprarenin wurde in einer Lösung 1 : 1000 verwandt. Pro Tier wurden 0,2 mg gegeben.

Aus den gemessenen Leerwerten wurde mit der Methode von CRECELIUS-SEIFERT eine durchschnittliche Glukosekonzentration im Blut des nüchternen Kaninchens von 110 mg% errechnet ($n = 54$).

Die Standardabweichung $s = \pm 13,5 \%$, entsprechend $3 s = 40,5 \%$.

VERSUCH 1:

Orale Verabreichung von 40 ccm Leitungswasser	+ 36 % N
Wiederholung	+ 36 % N

VERSUCH 2:

Orale Verabreichung von 40 ccm Wein I (27 mg SO ₂ /l)	- 40,9 % N
Wiederholung	- 31,8 % N

VERSUCH 3:

Orale Verabreichung von 40 ccm Wein II (5 mg SO ₂ /l)	- 27,2 % N
Wiederholung	- 18,1 % N

VERSUCH 4:

Orale Verabreichung von 40 ccm 12% Äthanol	- 13,6 % N
Wiederholung	- 13,6 % N

VERSUCH 5:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO ₂ /l	- 18,1 % N
--	------------

VERSUCH 6:

Orale Verabreichung von 40 ccm 300 mg SO ₂ /l	- 9,0 % N
Wiederholung	$\pm$ 0 % N

VERSUCH 7:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SO ₂ /l	+ 40,0 % N
--	------------

Aus Versuch 1 - 7 ist zu entnehmen, daß die Verabreichung von Wein, von Äthanol in entsprechender Menge und von verschiedenen Mengen schwefliger Säure keine in signifikanter Weise veränderten Blutzuckerwerte ergab.

In Versuch 8 wurde eine Traubenzuckerbelastung und deren Beeinflussung durch schweflige Säure untersucht.

VERSUCH 8:

3,0 g Glukose in 10%iger Lösung oral	+ 145,4 %
Wiederholung	+ 81,8 %

VERSUCH 9:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SO_2 /l und gleichzeitig 3,0 g Glukose	+ 36,0 % N
--	------------

VERSUCH 10:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO_2 /l und gleichzeitig 3,0 g Glukose	+ 31,8 % N
--	------------

Aus Versuch 9 und 10 ist zu entnehmen, daß der unter Glukosegabe sicher auftretende Blutzuckeranstieg durch gleichzeitige Gaben von schwefliger Säure gebremst wird. Dabei scheinen die gewählten Unterschiede in der SO_2 -Dosis keine besondere Bedeutung zu haben.

VERSUCH 11:

Orale Verabreichung von 40 ccm Wein I (27 mg SO_2 /l) und gleichzeitig 3,0 g Glukose	+ 27,2 % N
Wiederholung	+ 50 % N

VERSUCH 12:

Orale Verabreichung von 40 ccm Wein II (5 mg SO_2 /l) und gleichzeitig 3,0 g Glukose	+ 18,1 % N
--	------------

Aus Versuch 11 und 12 ist zu entnehmen, daß auch Wein den Blutzuckeranstieg bei Traubenzuckerbelastung bremst.

VERSUCH 13:

0,2 mg Suprarenin sc.	+ 140,9 %
Wiederholung	+ 118,0 %

VERSUCH 14:

Orale Verabreichung von 3,0 g Glukose in 10%iger Lösung und gleichzeitig 0,2 mg Suprarenin sc.	+ 263,6 %
---	-----------

VERSUCH 15:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SC_2/l und gleichzeitig 0,2 mg Suprarenin sc. + 90,9 %

VERSUCH 16:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SC_2/l und gleichzeitig 0,2 mg Suprarenin sc. + 127,0 %

VERSUCH 17:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SC_2/l und gleichzeitig 3 g Glukose sowie 0,2 mg Suprarenin sc. + 90,9 %

VERSUCH 18:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SC_2/l und gleichzeitig 3 g Glukose sowie 0,2 mg Suprarenin sc. + 181,8 %

Aus Versuch 15 bis 18 ist zu entnehmen, daß schweflige Säure nicht nur den auf Glukosebelastung zu beobachtenden Blutzuckeranstieg bremst, sondern auch die durch Suprarenin bedingte Blutzuckererhöhung.

In diesem Zusammenhang ist der Effekt von schwefliger Säure bei gleichzeitigen Gaben von Insulin interessant.

VERSUCH 19:

1,6 IE Insulin sc. - 53,1 %

Wiederholung - 50,0 %

VERSUCH 20:

Orale Verabreichung von 3,0 g Glukose und gleichzeitig 1,6 IE Insulin sc. - 45,4 %

Wiederholung - 22,7 %

In Versuch 19 und 20 fiel der Blutzuckerpiegel von der Injektion bis zum Minimum laufend ab, zeigte also nicht die bei Verwendung nicht ganz reiner Insuline zu beobachtende primäre kurzfristige Hyperglykämie. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Glukose sank begreiflicherweise der Blutzuckerpiegel nicht sehr stark.

VERSUCH 21:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SC_2/l und gleichzeitig 1,6 IE Insulin sc. - 54,5 %

Wiederholung - 40,0 %

VERSUCH 22:

Orale Verabreichung von 40 ccm 600 mg SC_2/l und gleichzeitig 3,0 g Glukose sowie 1,6 IE Insulin sc. - 36,5 % N
(0' = 95, 15' = 125, 45' = 80 etc.)

Aus Versuch 21 und 22 ist zu entnehmen, daß der Insulineffekt in nennenswerter Weise nicht beeinflußt wird. Die Einzelwerte des zuletzt genannten Versuches deuten aber auf eine kurz dauernde primäre Hyperglykämie hin, wenn die Werte auch noch innerhalb der Streubreite liegen.

In einer weiteren Versuchsserie wurde eine SO_2 -Konzentration von 100 mg SC_2/l angewandt.

VERSUCH 23:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO_2/l und gleichzeitig 3,0 g Glukose + 31,8 % N

VERSUCH 24:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO_2/l und gleichzeitig 1,6 IE Insulin sc. - 45,4 %
(0' = 80, 15' = 145, 30' = 105, 45' = 85 bis 120' = 60 mg%)

VERSUCH 25:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO_2/l und gleichzeitig ein Zusatz von 12% Äthanol sowie 1,6 IE Insulin sc. - 36,5 % N
(0' = 105, 15' = 150, 30' = 135, 45' = 120, 60' = 105, 90' = 80, 120' = 70 mg%)

VERSUCH 26:

Orale Verabreichung von 40 ccm 100 mg SO_2/l und gleichzeitig 3,0 g Glukose sowie 1,6 IE Insulin sc. - 36,5 % N
(0' = 110, 15' = 150, 30' = 140, 45' = 110, 60' = 100, 90' = 85, 120' = 70 mg%)

Aus Versuch 23 bis 26 ist wieder zu entnehmen, daß der Effekt des Insulins durch schweflige Säure in der angewandten Konzentration nicht nennenswert beeinflußt wird. Auffallend ist jedoch, daß ein primärer Blutzuckeranstieg stattfand, der aber nur schwer zu verwerten und zu deuten ist, da alle diese Werte noch in den Normbereich fallen.

Die Kontrolle der Leukozytenzahl und in entsprechenden Fällen des Differentialblutbildes lieferte in den vorliegenden Versuchen keine charakteristischen Ergebnisse. Es traten größere Schwankungen unter den verschiedenen Einwirkungen auf, ohne daß sich jedoch eine bestimmte Gesetzmäßigkeit daraus ableiten ließe.

Nach SCHERMER (43) ist das Kaninchen bezüglich seines Blutbildes äußerst labil; schon die kleinsten äußeren Beeinflussungen des Tieres lösen eine Reaktion aus. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache liegen die beobachteten Veränderungen bei unseren Versuchen innerhalb der Streubreite der Kontrollen. Es wurde daher darauf verzichtet, Einzelwerte anzugeben.

Vereinzelte Angaben in der Literatur weisen in dieselbe Richtung. Nach THOMA (46) läßt sich nach Alkoholgaben, die eine Blutalkoholkonzentration von 0,8 bis 1,8 ‰ bewirken, beim Menschen kein bemerkenswerter Einfluß auf das periphere weiße Blutbild feststellen.

Nach Insulingaben haben BANTING & BEST (2) sowie MAZZOCCO & MCRERA (29) keine Veränderungen des peripheren Blutbildes beim Hund gefunden. NITZSCH & MANGINCA (30) geben für das Kaninchen eine leichte Leukopenie in der ersten Stunde mit folgender Leukozytose nach Insulininjektion an. Bei den moderneren Prüfungen der vegetativen Regulation (HOFF (17)) wird nach Insulingaben lediglich der Verlauf der Blutzuckerkurve registriert. Daraus kann man schließen, daß kein gesicherter Einfluß des Insulins auf die Leukozytenzahl und die Zusammensetzung des weißen Blutbildes besteht.

DISKUSSION

Aus allen beschriebenen Versuchen kann entnommen werden, daß Wein sowie schweflige Säure in verschiedenen Konzentrationen den normalen Blutzuckerspiegel unter Berücksichtigung der normalen Streubreite nicht verändern. Eine Bremsung des Blutzuckeranstiegs durch schweflige Säure ist aber nach Belastung mit Glukose, mit Adrenalin oder mit beiden zu beobachten. Dies ist nicht der Fall bei einer Belastung mit Insulin. Dieses Resultat kann im Hinblick auf die normale Blutzuckerregulation in einer Beeinflussung der Glukagon bildenden Zellen des Pankreas gesehen werden.

Da die verabreichten absoluten Mengen schwefliger Säure sehr klein sind, ist es verständlich, daß bei der großen normalen Streubreite ohne Zucker- oder Adrenalinbelastung unter schwefliger Säure kein nennenswerter Blutzuckerabfall zu beobachten ist. Bei Zuckerbelastung aber und der dabei auftretenden vermehrten Bildung von Insulin ist die Hemmung des diabetogenen Prinzips verständlich.

Mit dieser Anschauung stimmt auch überein, daß Reduktionsmittel die A-Zellen des Pankreas zu blockieren in der Lage sind, ferner aber auch die eigene Beobachtung, daß der Insulineffekt nicht gebremst wird.

Natürlich stellen die vorgenannten Versuche zunächst nur eine Orientierung dar. Die Deutung der Resultate bedarf noch einer weiteren Bearbeitung. Immerhin weisen die Versuche darauf hin, daß zweifellos der Mechanismus der Blutzuckerregulation durch schweflige Säure in irgendeiner Weise beeinflußt wird. Damit ist aber auch ein weiterer Hinweis dafür gegeben, daß auf die Dauer gesehen größere Mengen schwefliger Säure einen schädlichen Einfluß auf den Organismus haben könnten. Eine Frage, die besonders in Weinbau-gebieten mit einem erhöhten Weinkonsum bedeutsam werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird der Einfluß von Äthylalkohol, schwefliger Säure und Wein auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens sowohl ohne als auch mit Belastung durch Adrenalin, Glukose und Insulin untersucht.
2. Keine der drei getesteten Substanzen beeinflusst den Glukosespiegel im Blut normaler Tiere.
3. Nach Belastung mit Adrenalin, Glukose oder mit Adrenalin + Glukose wird der erwartete Blutzuckeranstieg durch schweflige Säure gebremst. Äthylalkohol und Wein hatten keinen entsprechenden Effekt.
4. Die Insulinwirkung bleibt durch alle drei Substanzen unbeeinflusst.
5. Die Wirkung der schwefligen Säure wird durch Beeinflussung der A-Zellen des Pankreas erklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, G. E. : Glucagon as a regulator of insulin function.
Science 122 (1955): 457.
2. BANTING, F. G. & BEST, C. H. : The internal secretion of the pancreas.
J. Lab. Clin. Med. 7 (1922): 251.
3. BORSCOK, H., KEIGHLEY, G., YOST, D. M. & McMILLAN, E. :
The urinary excretion of ingested radioactive sulphur.
Science 86 & 1937): 525.
4. BROMER, W. W., STAUB, A., SINN, L. & BEHRENS, O. K. :
The amino acid sequence of glucagon.
J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956): 3858.
5. BÜRGER, M. : Das Glukagon.
Fortschr. Diagn. 1 (1950): 1.
6. BÜRGI, E. : Über die mutmaßliche Schwefelwirkung beim
Diabetes mellitus.
Zschr. wissenschaft. Bäderheilk. 2 (1927): 552.
7. CORI, C. F. and CORI, G. T. : The mechanism of epinephrine action,
3. The influence of epinephrine on the utilization of absorbed glucose.
J. Biol. Chem. 79 (1928): 343.
8. DUNÉR, H. : Influence of the blood glucose level and the
secretion of adrenaline and noradrenaline from the suprarenal medulla.
Acta Physiol. Scand. 28 (1953) Suppl. 102.
9. EICHHOLZ, F. : Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet
der menschlichen Ernährung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956.
10. ELRICK, H., HLAD, C. J. jr., WITTEN, T. : The enhancement of peripheral glucose utilization by glucagon.
J. Clin. Invest. 34 (1955): 1830.
11. FERNER, H. : Das Inselsystem des Pankreas.
Stuttgart 1952.

12. GAEDE, K., FERNER, H., KASTRUP, H. : Über das zweite Kohlehydratstoffwechselhormon der Bauchspeicheldrüse (Glukagon) und seine Herkunft aus den A-Zellen des Pankreas.
Klin. Wschr. 28 (1950): 388.
13. GORDONOFF, T. : Die Pharmakotherapie des Schwefels. "Therapie in Einzeldarstellungen: Schwefeltherapie." Leipzig 1928.
14. GREMELS, H. : Zur Substratsteuerung des Stoffwechsels und ihre therapeutische Anwendung am Menschen.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 205 (1948): 57.
15. HEUBNER, W. : Chemie und Pharmakologie des Schwefels.
Zschr. wissenschaft. Bäderheilk. 1 (1926): 5.
16. van den HEUVEL, G. : Acetylcholine and blood sugar.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 72 (1949): 249.
17. HOFF, F. : Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952): 65, 112, 146.
18. von HOLT, C. : Die Biochemie des Insulins.
Medizinische 1956: 312.
19. HOUSSAY, B. A. : Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism and diabetes.
Amer. J. Med. Sci. 219 (1950): 333.
20. HOUSSAY, B. A. & BIASOTTI, A. : La diabetes pancreática de los perros hipofisoprivos.
Rev. Soc. Argent. Biol. 6 (1930): 251.
21. HUNT, T. C. : The action of alcohol upon blood sugar in diabetes mellitus.
Lancet 218 (1930): 121.
22. JACOBSEN, E. : The metabolism of ethyl-alcohol.
Pharmacol. Rev. 4 (1952): 107.
23. JOSLIN, E. P. and others: The treatment of diabetes mellitus.
Philadelphia 1947.

24. KLIEWE, H. und GILLISSEN, G. : Die C₁₇-Ketosteroidausscheidung nach Gaben von Äthanol und Wein.
Experientia 11 (1955): 237.
25. KOCHMANN, M. : Alkohol.
Handb. exper. Pharmakol. E 2 Berlin 1936.
26. KÜHNAU, J. : Die biochemischen Wirkungen der Schwefelquellen im Licht neuer Forschungsergebnisse.
Zschr. angew. Bäder- und Klimaheilk. 1 (1954): 25.
27. LANG, K. : Der intermediäre Stoffwechsel.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952.
28. MASKE, H. : Über die Beziehungen zwischen Insulin und Zink in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas.
Experientia 11 (1955): 122.
29. MAZZOCCO & MORERA, zitiert nach ROSENBERG.
30. NITZESCH & MANGIUCA, zitiert nach ROSENBERG, M. : Normale und pathalogische Physiologie der inneren Pankreassekretion.
Handbuch der inneren Sekretion B 2, 1. Hälfte, S. 1015, Leipzig 1929.
31. v. NOORDEN, K. & SALOMON, H. : Handbuch der Ernährungslehre.
Berlin 1920.
32. RALL, T. W., SUTHERLAND, F. W. & WOSILAIT, W. D. : The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase.
3. Reactivation of liver phosphorylase in sclices and in extracts.
J. Biol. Chem. 218 (1956): 483.
33. REICH, Ph. : Weinkompendum für den Arzt.
Stuttgart 1950.
34. ROSEGGGER, H. : Beitrag zur Blutzuckerbestimmung nach CRECELIUS und SEIFERT.
Klin. Wschr. 14 (1935): 343.

35. RYLE, A. P. & SANGER, F. : Disulfide interchange reactions.
Biochem. J. 60 (1955): 535.
36. RYLE, A. P., SANGER, F., SMITH, L. F. & KITAI, R. :
The disulphide bonds of insulin.
Biochem. J. 60 (1955): 541.
37. SANGER, F. :
La structure de l'insuline.
Bull. Soc. chim. Biol. 37 (1955): 23.
38. SANGER, F., THOMPSON, E. C. P. & KITAI, R. : The amide groups
of insulin.
Biochem. J. 59 (1955): 509.
39. SEIFERT, P. :
Grundlagen der Blutalkoholforschung.
Leipzig 1955.
40. SIREK, O. V., SIREK, A. & BEST, Ch. H. : Pituitary growth hormone and the
question of pancreatic secretion of glucagon.
Amer. J. Physiol. 188 (1957): 17.
41. SUTHERLAND, E. W. & CORI, C. F. : Effect of hyperglycaemic-glyco-
genolytic factor and epinephrine on liver
phosphorylase.
J. Biol. Chem. 188 (1951): 531.
42. SCHAUMKELL, K. W. : Über morphologische Veränderungen der
glandula thyreoidea von Meerschweinchen
bei Weinzufuhr.
Untersuchungen ausgeführt am anatom.
Institut Mainz, bei Herrn Professor Dr.
WATZKA, im Rahmen des Arbeitsaus-
schusses für Weinbau und Weinkunde an
der Johannes Gutenberg-Universität 1952.
43. SCHERMER, S. : Die Blutmorphologie der Laboratoriums-
tiere.
Leipzig 1954.
44. SCHÖLLNER, D. : Untersuchungen über die Einwirkung von
Wein auf die Hoden von Meerschweinchen.
Medizinische Dissertation Anatomisches In-
stitut Mainz 1954/55.

45. STAUB, A., SINN, L. and BEHRENS, O. K. : Purification and crystallisation of glucagon.
J. Biol. Chem. 214 (1955): 619.
46. THOMA, K. : Blutalkohol und weißes Blutbild.
Ärztl. Forschg. 9 (1955): II/111.
47. THOROGOOD, E. & ZIMMERMANN, B. : Effects of pancreatectomy on glucosuria and ketosis in dogs made diabetic by alloxan.
Endocrinology 37 (1945): 191.
48. VOGT, E. : Weinchemie und Weinanalyse.
Handbuch der Kellerwirtschaft Bd. 3.
Stuttgart 1953.
49. WEIL-MALHERBE, H. : The mechanism of action of insulin.
Ergebnisse der Physiologie 48 (1955): 54.
50. WEIL-MALHERBE, H. & BONE, A. D. : The concentration of adrenaline-like substances in blood during insulin-hypoglycaemia.
J. Ment. Sci. 98 (1952): 565.
51. WEIL-MALHERBE, H. & BONE, A. D. : The effect of insulin on the levels of adrenaline and noradrenaline in human blood.
J. Endocrinol. 11 (1954): 298.
52. WEITZEL, G., ROESTER, G., BUDECKE, E. & STRECKER, F. J. : Zinkgehalt und blutzuckersenkende Wirkung von Organextrakten.
Zschr. physiol. Chem. 295 (1953): 83.
53. WÜTHRICH: Dissertation Bern 1927, zitiert nach
GORDONOFF, T., 1928.
54. ZIEGLER, E. : Neuere Ergebnisse über die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels.
Mat. Med. Nordmark 6 (1954): 281, 323,
365, 409.
7 (1954): 1, 52, 94,
149, 191,
223.

Herrn Professor Dr. med., Dr. rer. nat. G. Gillissen danke ich herzlich für die Überlassung des bearbeiteten Themas und für seine Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. K l i e w e gilt mein besonderer Dank dafür, daß ich diese Arbeit an dem ihm unterstellten Institut durchführen durfte und daß mir sowohl das für meine Versuche notwendige Tiermaterial zur Verfügung gestellt als auch die Benutzung der Apparaturen gestattet wurde.

LEBENS LAUF

Am 29. November 1925 wurde ich in Mainz-Weisenau als Sohn des Bankangestellten Franz Heeg und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Kühnel geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Mainz trat ich an Ostern 1936 in die Sexta des damaligen Realgymnasiums derselben Stadt ein. Mit meiner Einberufung zum RAD im Mai 1943 verließ ich diese Schule mit dem Reifevermerk. Im August des gleichen Jahres wurde ich zu einer Aufklärungsabteilung der Wehrmacht eingezogen.

Am 1. September 1944 kam ich in Frankreich in amerikanische Kriegsgefangenschaft, aus der ich im Januar 1947 entlassen wurde.

Infolge der damals herrschenden Bestimmung mußte ich erneut die Oberschule für Jungen in Mainz besuchen, an der ich im Juli 1948 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1948/49 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Medizin. Dort bestand ich nach dem 6. vorklinischen Semester die ärztliche Vorprüfung.

Mit Ausnahme des zweiten klinischen Semesters, während dem ich in Hamburg immatrikuliert war, studierte ich in Mainz, wo ich am 18. November 1954 die ärztliche Prüfung bestand.

Vom 15. Dezember 1954 bis zum 15. März 1956 arbeitete ich als Assistent in Land- bzw. Stadtpraxen. Ab 15. März 1956 war ich als Pflichtassistent am Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Mainz beschäftigt. Seit dem 1. Mai 1957 bin ich Hilfsassistent am Pharmakologischen Institut der gleichen Universität.

